

<https://helda.helsinki.fi>

COVID-19:n jälkioireet sekä hermosto- ja keuhkokomplikaatiot

Kanerva, Mari

2021

Kanerva , M , Sairanen , T , Kauppi , P & Liira , H 2021 , ' COVID-19:n jälkioireet sekä hermosto- ja keuhkokomplikaatiot ' , Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 76 , Nro 12-13 , Sivut 785-790 . < <https://www.laakarilehti.fi/pdf/2021/SLL122021-785.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/332084>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

MARI KANERVA

LT, dosentti, sisätautien ja
infektiosairauksien erikoislääkäri,
osastonylilääkäri
HUS Tulehduskeskus,
infektiosairauksien linja

TIINA SAIRANEN

LT, dosentti, neurologian
erikoislääkäri, ylilääkäri
HUS Neurokeskus, neurologian
linja

PAULA KAUPPI

LT, dosentti, keuhkosairauksien
ja allergologian erikoislääkäri,
osastonylilääkäri
HUS Sydän- ja keuhkokeskus,
keuhkosairauksien linja

HELENA LIIRA

LT, dosentti, yleislääketieteen
erikoislääkäri, ylilääkäri
HUS Perusterveydenhuollon
yksikkö

KIRJALLISUUTTA

- 1 Saloheimo P. "Pitkä COVID" on tunnistettava ja tunnistettava. *Suom Lääkäril* 2020;75:2423.
- 2 Kujala P. Pitkään oireilevien COVID-19-potilaiden omakohtais- ta tietoa kannattaa hyödyntää. *Suom Lääkäril* 2020;75:2198–9.
- 3 COVID Symptom study -verkkosi- vusto (referoitu 15.11.2020) <https://covid.joinzoe.com/post/covid-long-term>
- 4 Greenhalgh T, Knight M, A'Court C ym. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.

- 5 Tenforde M, Kim S, Lindsell C ym. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:993–8. doi:10.15585/mmwr.mm6930e1 pmid:32730238.



VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALLT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

COVID-19:n jälkioireet sekä hermosto- ja keuhkokomplikaatiot

- COVID-19-tauti aiheuttaa osalle potilaista eri elinjärjestelmissä jälkioireita, jotka selittyvät todennäköisesti usealla mekanismilla.
- Arpeuttavia keuhkokuumeita voi jäädä vaikean keuhkokuumeen jälkeen. Neurologiset elinkomplikaatiot ovat harvinaisia, ja ne liittyvät pääasiassa vakavaan tautimuotoon.
- Jälkioireiden voi odottaa kuormittavan terveydenhuoltoa merkittävästi tulevina vuosina, ja hoidon tarpeeseen tulee varautua.
- Vaikka yksittäisiä vaikuttaviksi osoitettuja hoitomuotoja ei ole, pitkään oireilevat potilaat todennäköisesti hyötyvät moniammatillisesta tuesta, kuntoutuksesta, seurannasta, jatkuvasta hoitosuhteesta ja oireita lievittävästä hoitomuodoista.

Suurin osa COVID-19-potilaista paranee akuutista hengitystieinfektiostaan alle kahdessa viikossa, mutta osalla oireet jatkuvat pidempään (1,2). Britanniassa tiedealan yritys ZOE on kehittänyt sovelluksen, jossa kerätään tietoja taudin sairastaneiden oireista (3). Sen mukaan potilaista, joiden COVID-19 on mikrobiologisesti varmistettu, 10 % oireilee yli 3 viikkoa (4). Yhdysvalloissa puhelinhaastatteluuissa kolman- nes kertoi, ettei terveydentila ollut palannut normaaliksi 2–3 viikon kuluessa positiivisesta testituloksesta; influenssapotilaista vastaavan osuuden tiedetään olevan 10 % (5).

Pitkittyvistä oireista on käytetty nimityksiä postakuutti COVID-19, kun oireet ovat kestä- neet yli 3 viikkoa, ja pitkä COVID-19, kun oireet ovat kestäneet yli 12 viikkoa.

Tulkintoja mutkistaa vielä se, että edeltävää COVID-19-testiposiitivisuutta ei ole katsottu voitavan pitää pitkittyvän oireilun välttämättö- mänä kriteerinä (4). COVID-19-infektiossa nuk- leiinihaponosoitustesti ei aina kykene osoitta- maan infektiota, jos se sijaitsee alahengitysteis- sä tai jos hengitystieoireita ei ole, eikä vasta- ainestesti ole aina positiivinen. Kaikki eivät myöskään epidemian alkuvaiheessa päässeet testiin.

Pitkittyneistä jälkioireista kärsivät ovat pe- räänkuuluttaneet tarkkaa tutkimista terveyden- huollossa ja räätälöityä hoitoa, sen sijaan että heidät sivuutetaan ja jätetään toipumaan yksin (6). Tätä on perusteltu mm. sillä, että sisäelin- muutoksia voitiin osoittaa jopa yli puolella lie- vaoireisistakin potilaista magneettikuvauksella (7) ja esimerkiksi sairastuneet brittilääläkärit ovat kertoneet itsellään infektiioon liittyneen myo- kardiittia, perikardiittia, hepatiittia, tyreoidiittia, munuaisten vajaatoimintaa ja allergiaoireita (6).

Tässä artikkelissa kuvaamme COVID-19:n jälkioireita kirjallisuuden valossa ja erityisesti infektion aiheuttamia neurologisia ja keuhkoi- hin liittyviä komplikaatioita. Otamme myös kantaa, miten potilasta kannattaisi tutkia ja hoi- taa silloin, kun monen elinjärjestelmän selittä- mättömät jälkioireet tai poikkeava väsymys pit- kittävät täsmädiagnoosin ja hoidon puuttuessa.

Neurologiset oireet

Systemaattisessa katsauksessa, joka kattoi 39 tutkimusta ja 68 361 laboratoriovarmennettuun lievä- tai vaikeaoireiseen COVID-19-tautiin sai-

Oireistolle ei ole tarkkaa määritelmää.

Oireistolle ei ole tarkkaa määritelmää. Vai- kean viruskeuhkokuumeen ja tehohoidon tai neurologisten komplikaatioiden jälkeen jatku- vat oireet voivat olla erilaisia kuin lievän tai ilman hengitystieoireita todetun infekti- on jälkeen. COVID-19-infektioon liittyy myös lisään- tynyt veritulppariski, ja keuhkoembolian tai muun laskimotukoksen fyysiset oireet ovat omanlaisensa. Puhutaankin useammasta etio- logialtaan ja oireistoltaan erilaisesta jälkioirei- miöistä.

- 6 Gorna R, MacDermott N, Rayner C ym. Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *Lancet* 2021;397:455–7.
- 7 Dennis A, Wamil M, Kapur S ym. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. *MedRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>.
- 8 Cagnazzo F, Arquiza C, Derraz I ym. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: a systematic review of the literature. *J Neurol*, verkossa ensin 30.10.2020. doi: 10.1007/s00415-020-10285-9
- 9 Butler M, Pollak T, Rooney A ym. Neuropsychiatric complications of COVID-19. *BMJ* 2020;371:m3871. doi: 10.1136/bmj.m3871.
- 10 Hietaharju A. COVID-19-tauti koettelee myös hermostoa. *Tiedepääkirjoitus. Suom Lääkäril* 2020;75:1897.
- 11 Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA ym. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020;7:875–82.
- 12 del Rio C, Collins L, Malani P. Long-term health consequences of COVID-19. *JAMA* 2020;324:1723–24.
- 13 Kilinc D, van de Pasch S, Doets AY ym. Guillain-Barré syndrome after SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol* 2020 Jun 13;10.1111/ene.14398. doi: 10.1111/ene.14398
- 14 Toscano G, Palmerini F, Ravagli S ym. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;382:2574–6.
- 15 Mao L, Jin H, Wang M ym. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683–90.
- 16 Li Y, Li M, Wang M ym. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol* 2020;5:279–84.

rastunutta potilasta, neurologisten akuuttivaiheen oireiden esiintyvyys oli 21 %. Yleisimpiä olivat päänsärky (5,4 %), lihasvaurio (5,1 %), psykiatriset häiriöt (4,6 %), tajunnan heikentyminen (2,8 %), haju- tai makutoimintojen häiriö (2,3 %), akuutti aivoverenkiertohäiriö (1,4 %) ja huimaus (1,3 %). Harvinaisina esiintyi aivohermo-oireita (0,6 %), hermojuuri- ja hermopunostason toimintahäiriöitä (0,4 %) ja epilepsiaa (0,7 %) (8).

Keskushermosto-oireita tiedetään esiintyvän akuuttivaiheessa yli kolmanneksella sairaalahoitoon otetuista COVID-19-potilaista ja lähes puolella vaikeaoireisista. Yleisin vakavaan tautiin liittyvä keskushermosto-oire on delirium, jota on jopa 40 %:lla (9). Suurin riski on iäkkäillä potilailla, joilla on aiempaa kognitiivista heikentymistä.

Neurologiset komplikaatiot voidaan jakaa neljään pääryhmään: 1) enkefalopatiat 2) tulehdusselliset keskushermosto-oireyhtymät, 3) ääreishermoston sairaudet ja 4) aivoinfarktit (10). Vakavasti sairastuneilla akuutin vaiheen enkefalopatia voi liittyä neurokognitiiviseen sairauden lisäksi myös psykoosiin tai mielialahäiriöön brittiläisen CoroNerve-portaaliin kerätyn potilastiedon perusteella (11). Neuropsykiatristen oireiden taustalla saattavat olla myös henkeä uhkaavan sairauden aiheuttama psykologinen stressi ja pandemiaan liittyvät sosioekonomiset stressitekijät (9).

Varsinaista aivotulehdusta eli enkefaliittia on kuvattu vain yksittäisissä potilastapauksissa, joko osana muita oireita tai infektion laukaisemana immunologisena komplikaationa (12). Guillain-Barrén oireyhtymää (13,14) ja hermoikipuja (0,8 % lievässä ja 4,5 % vakavassa infektiossa) tai lihaskipuja (4,8 % ja 19,3 %) on kuvattu potilastapauksina tai -sarjoina, ja ne korreloivat alkuvaiheen sairauden vakavuuteen (15).

Neurologiset komplikaatiot tulevat esiin yleensä jo sairauden akuuttivaiheen aikana.

- 17 Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, Behav Immun* 2020;87:34–9.

Aivoverenkiertohäiriöitä esiintyy onneksi harvoin, ja ne ovat vakavasti sairastuneilla yleisempiä kuin lievissä tapauksissa (8). Akuutin aivoinfarktin sai vakavasti sairaista 1,3 %, ja heistä 63 % tarvitsi teho- tai valvontahoitoa. Sairaalavaiheen kuolleisuus oli melko suuri, 23 %.

Aivoinfarktin lisäksi COVID-19-infektioissa on kuvattu myös aivoverenvuotoja sekä aivojen lakimotukoksia (16). Kiinalaistutkimuksessa erityisesti vakavin keuhko-oirein sairastuneilla esiintyi huimausta (19 %), päänsärkyä (17 %), tajunnan muutoksia (enkefalopatiaa) (15 %) ja aivoverenkiertohäiriöoireita (6 %) sekä harvinaisena ataksiaa tai kouristuksia (1 %) (17).

Aivotointojen häiriön ajatellaan syntyvän aivoinfarktissa hyttymis- ja endoteelitoiminnan häiriö- ja mikrotromboosimekanismeilla ja sytokiini-myrskyyntä liittyvillä immunologisilla mekanismeilla (18). Aivoinfarkteja on todettu myös potilailla, joilla perinteisiä riskitekijöitä ei ole. Aivoverenkiertohäiriöt voivat johtua myös sydänperäisistä embolioista (19). Pienessä new-yorkilaisessa sairaalapotilaskohortissa (n = 31) todettiin vaikeaan infektiin sairastuneiden aivoinfarktiriskin olevan yli 7-kertainen kausi-influenssaan sairastuneiden riskiin verrattuna (20).

Immuunivälitteisten mekanismien oletetaan olevan osallisena aivojen ja ääreishermoston häiriössä. Lapsipotilaiden sarjassa COVID-19-taudissa on kuvattu esiintyneen keskus- ja ääreishermoston oireita ja löydöksiä (enkefalopatia, nielemishäiriö, ataksia ja lihasheikkous, jossa heijastevaimenemaa) monielinoireisilla lapsilla. Näiden poikkeavuuksien immunologista syntyä tukee myös se, että oireet lievittyivät tai paranivat immunoterapialla (ml. kortikosteroidi, i.v.-immunoglobuliini, rituksimabi ja anakinra) (21). Hermo-lihasliitoksen ja lihasten oireiden syiksi on pohdittu myös virusmyosiittia sekä kriittisesti sairaan potilaan myo- ja polyneuropatiaa, mutta näyttöä näistä tulisi saada lisää kliinisen neurofysiologian ja lihaskuvantamisen ja -patologian tutkimuksilla (8).

Neurologisten oireiden syyksi on myös epäilty suoraan keskushermoston virusinvaasiota, mutta yksimielisyyttä näytöstä ei ole. Yksittäisillä potilailla on magneettikuvauksessa osoitettu viruksen päässeen hajukäähin alueelle (22). Toisaalta menehtyneiden potilaiden obduktio-näytteissä virusta ei ole voitu todeta immunohistokemiallisessa värjäyksessä eikä nukleinihapon monistusmenetelmillä (23,24).

Neurologiset komplikaatiot ja niihin liittyvä toiminnanvajausta tulevat esiin yleensä jo sairauden akuuttivaiheen aikana, joskin immunologisella mekanismilla ilmenevissä oireissa voi olla lyhyt viive. Kognitiivisia ja neuropsykiatrisia

- 18 Fifi JT, Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals. *Lancet Neurol* 2020;19: 713–4.
- 19 Ellul M, Benjamin L, Singh B ym. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19:767–83.
- 20 Merkle AE, Parikh NS, Mir S ym. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. *JAMA Neurol* 2020;77:1366–72.
- 21 Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U ym. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. *JAMA Neurol* 2020;77:1440–5.
- 22 Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. *JAMA Neurol* 2020;77:1028–9.
- 23 Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S ym. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:989–92.
- 24 Lee MH, Perl DP, Nair G ym. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:481–3.
- 25 Maley JH, Brewster I, Mayoral I ym. Resilience in survivors of critical illness in the context of the survivors' experience and recovery. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1351–60.
- 26 Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G ym. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021;93:1013–22.
- 27 Zhao YM, Shang YM, Song WB ym. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine*, verkossa 15.7.2020. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
- 28 Ngai JC, Ko FW, Ng SS ym. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010;15:543–50.
- 29 Poissy J, Goutay J, Caplan M ym. Pulmonary embolism in patients with COVID-19. Awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020;142:184–6.
- 30 Leppävuori A. Koronatauti lisää myös psykiatrisen hoidon tarvetta. *Suom Lääkäril* 2020;75:2651
- 31 Videgaard N, Eriksen M. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun* 2020;89:531–42.
- 32 Taquet M, Luciano S, Geddes JR ym. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021;8:130–40.



TAULUKKO 1.

Neurologisesti oireilevien potilaiden seurannassa ja kuntoutuksessa yleisesti huomioitavia seikkoja

Kognitioseulonta iäkkäille vakavaan COVID-19-infektioon sairastuneille, joilla on aiempia kognitiivisia ongelmia tai joilla oli delirium-oire

Kognition kontrollitutkimus niille, joilla oli tehohoidon aikana aivotoiminnan häiriön löydöksiä (enkefalopatia)

Tehohoitojakson jälkeinen kontrollikäynti kaikille potilaille kognition, mielialan ja toimintakyvyn arvioimiseksi

Pitkäkestoisen kuntoutuksen järjestäminen aivoverenkierto- ja ääreishermostosairauden jälkitilan, myös psykoosioireiden vuoksi

Matalan kynnyksen hoitoon pääsy neuropsykiatristen oireiden vuoksi

Potilaan informoiminen haju- ja makuaistin toipumisen pitkästä kestosta

oireita tulee sen sijaan muistaa kartoittaa potilaan kotiutuessa, jotta kuntoutuksen tarve ei jää arvioimatta somaattisen voiminnan parantuessa. On tunnettua, että tehohoidon jälkeen jopa 80 %:lla potilaista esiintyy kognitiivisia ongelmia, mielenterveyden oireita sekä fyysistä toimintavajetta 6–12 kuukautta kotiutumisen jälkeen (25). Pitkäkestoisia kognitiivisia haittoja esiintyy erityisesti ikäihmisillä, joilla on ollut sairaalahoidon aikana delirium, erityisesti kun taustalla on jo aiemmin ollut kognitiivista heikentymistä (9).

Neurologisesti oireilevien potilaiden seurannassa ja kuntoutuksessa huomioitavia seikkoja on lueteltu taulukossa (taulukko 1).

Jälkivaiheen keuhko-oireet

Brittitutkimuksessa arvioitiin potilaiden oireita noin puolentoista kuukauden kuluttua kotiutumisesta (26). Jälkioireet, kuten heikotus tai väsymys, hengästyneisyys tai hengenahdistus sekä stressireaktion oireet, olivat varsin yleisiä, ja niitä esiintyi tehohoitopotilailla useammin kuin vuodeosastolla hoidetuilla (taulukko 2).

Kiinalaisessa tutkimuksessa arvioitiin COVID-19-keuhkokuumeen sairastaneiden 55 potilaan toipumista kolmen kuukauden kuluttua kotiutumisesta (27). Kolmen kuukauden kuluttua 71 %:lla oli keuhkokuvalöydöksiä. Keuhkojen ohutleikekuvauksessa puolella potilaista oli löydöksiä 1–3 keuhkosegmentissä ja neljänneksellä molemmiin puoliin keuhkoissa.



TAULUKKO 2.

Keskimäärin 48 päivän kuluttua COVID-19-sairaalahoitoa jälkeen raportoituja oireita

Kysely tehtiin puhelinhaastatteluna ja siihen osallistui 68 vuodeosastolla hoidettua ja 32 tehohoidossa ollutta potilasta Leedsin (UK) sairaanhoitopiirin alueella (mukailtu lähteestä 26).

Oire	Osastopotilaat (n = 68) n (%)	Tehohoitopotilaat (n = 32) n (%)
Heikotus tai väsymys	41 (60)	23 (72)
lievä	17 (25)	6 (19)
kohtalainen	14 (21)	13 (41)
vaikea	10 (15)	4 (13)
Hengenahdistus tai hengästyneisyys	29 (42)	21 (66)
lievä	14 (21)	10 (31)
kohtalainen	10 (15)	7 (22)
vaikea	5 (7)	4 (13)
Tuntuu levossa	13 (19)	9 (28)
Tuntuu pukeutuessa	18/66 (27)	10 (31)
Tuntuu portaita noustessa	24/57 (42)	21 (66)
Traumaperäisen stressireaktion oireita	16 (24)	15 (47)
lieviä	12 (18)	9 (28)
kohtalaisia	4 (6)	4 (13)
vaikeita	0 (0)	2 (6)
Itsetuhoisia ajatuksia	1 (2)	1 (3)
Keskittymisvaikeuksia	11 (16)	11 (34)
Lyhytkestoisen muistin ongelmia	12 (18)	6 (19)

Mattalasimuutokset ja ns. crazy paving -muutokset (intralobulaariset septaaliset paksuntumat) olivat pääasiallisesti korjaantuneet, mutta interstitiaalista paksuntumista mahdollisen fibroosin merkinä oli jäljellä.

Potilaat, joiden ohutleikekuvauslöydös oli poikkeava kolmen kuukauden kohdalla, olivat hieman vanhempia kuin ne, joiden löydös oli normaali. Lisäksi sairauden alkuvaihe oli ollut heillä hiukan pidempi. Monimuuttuja-analyyssissä akuutin vaiheen urea-arvo ennusti poikkeavaa ohutleikelöydöstä kolmen kuukauden kohdalla.

Keuhkojen toimintakokeissa oli muutoksia neljänneksellä kiinalaistutkimuksen potilaista. Poikkeavia arvoja oli todettavissa keuhkojen ko-

- 33 Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603–5.
- 34 Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y ym. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*, verkossa 25.8.2020. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
- 35 Xiong Q, Xu M, Li J ym. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:89–95.
- 36 Rogers JP, Chesney E, Oliver D ym. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7:611–27.
- 37 Hanevik K, Wansaas KA, Eide G ym. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 6 years after giardia infection: a controlled prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2014;59:1394–400.
- 38 <https://apuakoronaan.fi/koronaviruksen-oireet/>. (referoitu 15.11.2020)
- 39 Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G ym. COVID-19 pandemic. What should physical and rehabilitation medicine specialists do? A clinician's perspective. *J Phys Rehabil Med* 2020;56:515–24.
- 40 Iannaccone S, Castellazzi P, Tettamanti A ym. Role of rehabilitation department for adult individuals with COVID-19: The experience of the San Raffaele Hospital of Milan. *Arch Phys Med Rehabil* 2020;101:1656–61.
- 41 Barker-Davies R, O'Sullivan O, Senaratne K. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med* 2020;54:949–59.

konaiskapasiteetissa (TLC) 7 %:lla potilaista, sekuntikapasiteetissa (FEV₁) 10 %:lla, nopeassa vitaalikapasiteetissa (FVC) 11 %:lla, diffuusio-kapasiteetissa (DLCO) 16 %:lla sekä pienten hengitysteiden virtausarvoissa 13 %:lla.

Tähänastinen tutkimustieto sopii siihen, että sairaalahoidon jälkeen keuhkojen toiminta ja radiologiset muutokset paranevat hitaasti, usein hitaammin kuin esimerkiksi kausi-influenssassa. Myös omat kokemuksemme tukevat näitä tutkimustuloksia. Vaikka löydöksiä on monella vielä 1–3 kuukautta hoitajakson jälkeen, radiologiset löydökset ovat yleensä verraten vähäisiä ja keuhkojen toimintakokeiden poikkeamat lieviä.

SARS-epidemiassa vuonna 2003 Hongkongissa tehdyssä seuranta tutkimuksessa todettiin suorituskyvyn paranevan kuuteen kuukauteen asti 6 minuutin kävelytestillä arvioituna (28). Kahden vuoden kohdalla keuhkofunktiokokeiden, kävelytestin ja elämänlaatu kyselyn tulokset olivat huonompia kuin normaaliväestössä.

Koska COVID-19-infektioon liittyy lisääntynyt tukosalttius, myös keuhkoembolian mahdollisuus on hyvä pitää mielessä, jos potilas valittaa infektion jälkioireina rasitushengenahdistusta, leposyke on nopea tai esiintyy hypokse-miaa. Ranskalaistutkimuksessa keuhkoembolia todettiin jopa 20 %:lla pandemian alkuvaiheessa tehohoitoon joutuneista (29). Tukosalttius on kuitenkin suurimmillaan sairauden akuuttivaiheessa, ja erityisesti sairaalahoidoissa potilailla ehkäisevä antikoagulanttilääkitys kuuluu hoitoon. HUS suosittelee pienimolekyylisiä hepariinia 10–30 vrk:n ajan myös avohoidossa yli 60-vuotiaille ja yli 40-vuotiailla yleisoireisille potilaille sekä kaikille, joilla on tukosriskitekijöitä.

ta (4,5,9). Usein viikoiksi pitkittyneet oireet vaihtelevat voimakkuudeltaan. Ne saattavat ilmaantua taudin akuuttivaiheen paranemisen jälkeen viikon tai muutaman viikon kuluessa. Kaikilla COVID-19-diagnoosia ei ole saatu mikrobiologisesti vahvistettua.

Potilaat ovat pahimmillaan jääneet vuodepotilaiksi oireiston viedessä täysin normaalin toimintakyvyn riippumatta akuuttivaiheen oireiden vakavuudesta. Monet ovat kuvanneet oireiston oudoksi ja aiemmin kokemattomaksi. Samasta syystä myös moni on kokenut apua haettuaan oireiden vähättelyä ja leimaamista psyykkisiksi.

Jälkioireilu on herättänyt hämmennystä lääkärinkunnassa, koska oireisto ei ole mitattavissa, selkeästi tunnistettavissa eikä selitettävissä. Varsinkin lievin tai epätyypillisin oirein ilmaantuneen taudin jälkioireille on epäilty syyksi mm. immunologista mekanismia tai hyperinflammatorista tilaa ja vähäoireisella potilaalla esimerkiksi heikkoa vasta-ainevastetta ja pitkittynyttä viremiä (4). Oireet muistuttavat myös toiminnallisia oireita, kuten kroonista väsymysoireyhtymää tai autonomisen hermoston aktiivisuuden muutoksia. Psykiatrasta sairautta ei välttämättä voida eriyttää, mutta pitkittyvät oireet voivat sinänsä laukaista huolta ja ahdistusta ja reaktiivista masennusta (9,12,17,30). Traumaperäinen stressireaktio on COVID-19-taudin jälkeen yleinen, jopa 96 %:lla potilaista (31). Uusien psykiatristen diagnoosien, erityisesti ahdistuneisuushäiriöiden, on todettu olevan kaksi kertaa yleisempiä kuin mm. influenssan jälkeen (32).

Postakuutteja COVID-19-infektion oireita sairaalasta kotiutumisen jälkeen on kuvattu puhelinhaastatteluna tehtyinä tapaussarjoina, mutta hyviä vertailevia tutkimuksia ei vielä ole (26,33). Italiassa COVID-19-infektion vuoksi sairaalahoidossa olleista potilaista noin 2 kuukauden kuluttua kotiutumisesta vain 13 % oli täysin oireettomia ja lähes puolella elämänlaatu oli huonontunut verrattuna aiempaan. Väsymystä esiintyi 53 %:lla, hengenahdistusta 43 %:lla, nivelkipuja 27 %:lla ja rintakipua 22 %:lla (33). Ranskassa puhelinhaastattelulla saatujen tietojen mukaan vielä 3 kuukauden kuluttua kotiutumisesta 55 %:lla esiintyi väsymystä, 42 %:lla hengenahdistusta, 34 %:lla muistivaikeuksia, 28 %:lla keskittymishäiriöitä ja 31 %:lla uni-häiriöitä (34). Kiinassa 3 kuukautta sairaalahoidon

Monet ovat kuvanneet oireiston oudoksi ja aiemmin kokemattomaksi.

Muut pitkittyneet oireet

Avohoidon lääkärit ovat tavanneet potilaita, jotka kuvaavat pitkittyneinä oireina väsymystä, hengenahdistusta, yskää sekä makuaistin ja haju- ja näköaistin häiriintyneisyyttä, mutta myös päänsärkyä, lihassärkyä, lämpöilyä, tinnitusta, ihottumaa, vatsaoireita, palpitaatiota ja painon tunteita rinnalla sekä neuropsykologisia jälkioirei-

- 42 George PM, Barratt SL, Condliffe R ym. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020;75:1009–16.



TAULUKKO 3.

Tutkimusalgoritmi avohoitoon tilanteessa, jossa potilaalla on poikkeuksellisesti pitkittyviä oireita COVID-19-infektion jälkeen

Potilaan kuunteleminen, tarkka oireanamneesi ja status ovat aina ensisijaiset työkalut oireiden selvityksessä. Jos diagnostiset haasteet tai oireiden vaikeustaso edellyttävät erikoissairaanhoidon konsultaatiota, konsultoidaan pääoireen mukaista erikoissairaanhoidon poliklinikkaa. Keuhkoemboolian epäily (oireet ilman muuta ilmeistä syytä ja kohonnut FiDD) on aihe päivystykselliseen hoidon arvioon sairaalassa.

Oire	Poissulkudiagnooseja	Tutkimusehdotuksia
Rasitusshengenahdistus ja korkea syke	Keuhkoemboolia, sydämen vajaatoiminta, eteisvärinä, anemia, keuhkohtaumatauti	FiDD, Tnl, EKG, happisaturaatio, pvk, Krea Thoraxkuva, keuhkojen ja sydämen auskultaatio, kongestion kliiniset merkit, spirometria
Kuiva yskä	Hengitystieinfektion jälkitila, astma, refluksi, kasvain, hengitystieinfektion jälkitila, ACE:n estäjään liittyvä yskä, keuhkoparenkymisairaus, psykoogeeninen yskä	Thoraxkuva, keuhkojen ja sydämen auskultaatio, nielun ja kaulan status, spirometria ja PEF-seuranta
Yskä ja yskökset	Bakteeri-infektio	Thoraxkuva, CRP, pvk, poskiontelot
Painon tunne rinnalla, ilman loppuminen	Keuhkoemboolia, sydämen vajaatoiminta, sepevaltimotauti, toiminnallinen oire	FiDD, EKG, thoraxkuva, happisaturaatio, (kliininen rasituskoe)
Nopea leposyke uupumus, lihasväsymys	Keuhkoemboolia, huono fyysinen kunto, sympatikonitonia, eteisvärinä, anemia, unenpuute, päihteiden käyttö, psykykinen kuormittuneisuus, ravitsemusongelma	FiDD, pvk, TSH, Ca-lon, CK, Gluk, EKG, unipäiväkirja (spiroergometria hengityskaasu-analyysiin ja autonomisen hermoston tutkimukset tarvittaessa erikoissairaanhoidon konsultoiden)

43THL. Ohje diagnosikoodien käyttämisestä COVID-19-virusinfektion kirjaamisessa (referoitu 6.2.2021). https://thl.fi/documents/533963/5860112/Ohje_COVID19-dignooisien_merkitseminen_20201217.pdf/865da727-1de0-dd6a-cdb1-13d0470d4b08?t=1611561625908

jälkeen potilailla esiintyi terveisiin verrokkeihin nähden enemmän uupumusta ja lisääntynyttä hiustenlähtöä (28 %:lla) ja leposyke oli useammin koholla (11 %:lla) (35).

Samantyyppistä pitkittyvää oireilua on kuvattu myös aiemmin tunnettujen SARS- ja MERS-koronavirusinfektioiden yhteydessä (36). Ilmiö ei ole poikkeuksellinen myöskään muiden infektioiden jälkeen. Neljännes tai jopa puolet potilaista kuvaa poikkeavaa väsymystä jopa kuukausia sairastetun virus-, bakteeri- ja parasiittitaudin jälkeen (37).

Hoitoon tulee päästä matalalla kynnyksellä.

Pitkä COVID-19-oireilu on sairastuneiden suuri määrä huomioon ottaen varsin huomattava ilmiö. Sairastuneiden sosiaaliseen mediaan tuottamaa tietoa on analysoitu; myös suoma-

laisten potilaiden perustamat vertaistukiryhmät ovat tuottaneet Facebookissa Britannian, Ruotsin ja Yhdysvaltain mallien mukaan kyselyn oireilun kartoittamiseksi (38). Sairastuneet ovat tuoneet äänensä kuuluviin ja toivovat asialle enemmän huomiota ja tunnustusta sekä tutkimusta hoitokeinojen löytämiseksi.

Mikä lähtökohdaksi pitkäaikaisten COVID-19-oireiden hoidossa?

Akuutin sairastumisen vaurioiden ja komplikaatioiden perusteella kohdentaminen

COVID-19-pitkäaikaismoireiden hoidosta ja kuntoutuksesta on tapauselostuksia maista, joita epidemia on runnellut pahimmin (39–41). Yhteistä jälkioireiden hoitostrategioille on ollut moniammatillisuus, yksilöllinen kuntoutusote ja etälääketieteen hyödyntäminen.

Esimerkiksi Englannissa Birminghamiin on perustettu COVID-jälkiklinikka, jossa toimii infektio lääkäri, kardiologi, neurologi, geriatri, immunologi, virologi, kuntoutuslääkäri, toimintaterapeutti, fysioterapeutti, ravitsemusterapeutti, psykologi ja hoitajia. Henkilökunta otti puhelimitse yhteyttä kotiutuneisiin potilaisiin, joiden jälkioireiden riski arvioitiin suureksi akuuttivaiheen vaurio- ja komplikaatiolöydösten perusteella (26).

Myös HUS:ssa hoidetuille vaikean COVID-19-pneumonian sairastaneille tehdään jälkiarvio, johon kuuluvat keuhkokuva, spirometria ja diffuusiotesti sekä etäkontakti. Teho-osastolla hoidettujen toipumista arvioidaan kuuden kuukauden kuluttua kotiutumisesta. Kansainvälisen suositusten mukaan vaikean tai keskivaikean pneumonian jälkeen keuhkokuva tulisi kontrolloida 3 kuukauden kohdalla, ja löydösten mukaan edetään tarpeellisiin jatkotutkimuksiin (42). Neurologisen potilaan kotiututtua joudutaan arvioimaan myös työkyvyn toipuminen, tarvittaessa psykiatria konsultoiden (taulukko 1). Sairaalassa hoidetuille potilaille ovat tyypillisiä kunnon heikkeneminen, lihas- ja nivelkivut sekä kognitiiviset vaikeudet, ja intuboiduilla potilailla on usein pitkäaikaista nielemisvaikeutta (32).

Suurinta osaa oireista, joita epäillään COVID-19:n jälkitilaa liittyviksi, voidaan hoitaa ja seurata avohoidossa. Suurinta osaa pitkäaikaismoireista hoidetaan oireenmukaisesti. Pitkittyneistä oireista kärsivän potilaan jatkotutkimusehdotuksia on kuvattu taulukossa (taulukko 3).

SIDONNAISUUDET

Mari Kanerva, Paula Kauppi:
Ei sidonnaisuuksia.
Tiina Sairanen: Konsultointipalkkio
HYKS Instituutti (Boehringer
Ingelheim, päätetapahtumakomitean
jäsen), asiantuntijapalkkio
(Potilasvakuutuskeskus).
Helena Liira: Konsultointipalkkio
(Yliopiston apteekki), apurahat
(Gyllenbergin säätiö, ja Valtion
tutkimusraha), luentopalkkiot
(Psykiatriyhdistys, Nuorten
Lääkärien Yhdistys).

COVID-19-infektion jälkitilan kirjaamiseen suositellaan käytettävän diagnoosikoodia U08.9 (Aiemmin sairastettu COVID-19-virusinfektio, tarkemmin määrittelemätön), kun henkilöllä ei ole enää akuutin infektion oireita, mutta sairastettu infektio liittyy käynnin syyhyn (43). Lisäkoodina oirekoodille on käytettävissä U09.9. Diagnoosin voi määrittää myös avohoidon lääkäri.

Muiden oireiden huomioiminen

On syytä kiinnittää huomiota myös stressireaktion kaltaisiin hengitysoireisiin. Tällaisia ovat mm. tunne ilman loppumisesta tai keuhkojen vajaasta täyttymisestä ja painon tunne rintakehällä. Myös kuivaa yskää ja työkyvyttömyyteen johtavaa uupumusta voi esiintyä. Monet asiantuntijat puhuvat näissäkin tapauksissa ”mahdollisesta immunologisesta jälkioireilusta”. Taustatekijöitä ei tunneta, eikä spesifistä hoitoa ole.

Jos oireissa on autonomisen hermoston ylivoimaisuuden piirteitä tai toiminnallisilta näyttäviä oireita, potilas voidaan ohjata esimerkiksi psykofyysiseen fysioterapiaan, kognitiiviseen terapiaan, rentoutukseen ja mindfulness-harjoitukseen. Sairastamiseen liittyvät stressireaktion oireet huomioidaan, ja potilas ohjataan psyykkisen tuen piiriin.

Lopuksi

COVID-19-jälkioireilu on haastava käsite, koska se koostuu todennäköisesti monista erilaisista ilmiöistä, keuhkokuumeen tai verisuonitukoksen jälkeisistä elinvaurioista vaikeasti hahmotettavaan, toiminnalliselta vaikuttavaan jälkioireiluun. Todennäköisesti jälkioireet kuormittavat terveydenhuoltoa merkittävästi tulevana vuosina, ja hoidon tarpeeseen tulee varautua.

Osa potilaista tarvitsee pidempiaikaista seuranta- ja kuntoutustoimia ja jatkuvaa hoitosuhdetta, josta päävastuu on avohoidossa. Pitkittyvissä oireissa erikoissairaanhoidon kohdennettu erotusdiagnoosiikka ja moniammatillinen lähestymistapa ovat todennäköisesti hyödyllisiä. Työssä käyvien potilaiden työhönpaluuta voidaan tukea työterveyshuollon tukimuodoilla, esimerkiksi osasairausvapaan, työkoikeilun tai joissain tilanteissa myös ammatillisen kuntoutuksen keinoin.

Pandemian aiheuttama yhteiskunnallinen tautitaakka voi koskettaa myös muita kuin tautiin sairastuneita. Sosiaalisen ja fyysisen etäisyyden aiheuttamaa yksinäisyys voi lisätä mielen terveyshäiriöitä, jotka edellyttävät hoito- ja tukitoimia koronaepidemian aikana ja sen jälkeenkin. ●

**MARI KANERVA, TIINA
SAIRANEN, PAULA KAUPPI,
HELENA LIIRA**

MARI KANERVA
M.D., Ph.D., Docent, Specialist in
Internal Medicine and Infectious
Diseases, Head of Department
Division of Infectious Diseases,
The Inflammation Center, HUS
Helsinki University Hospital

Patients with post-COVID-19 symptoms

COVID-19 causes postinfectious symptoms in some of the patients. The post-COVID-19 symptoms may be related to several organ systems and caused by multiple causative mechanisms. COVID-19 with pneumonia may cause irreversible changes in the lungs. Neurological complications are rare and related to the severe forms of the infection. It is likely that post-COVID-19 symptoms cause a burden of demand for health care that requires preparation and strategies. Although there is little evidence on therapies and rehabilitation for COVID-19, most likely some of the patients benefit from tailored symptomatic therapies, multiprofessional rehabilitation, follow up and continuity of care. We suggest some diagnostic, management and rehabilitation strategies for patients who suffer from long term consequences of COVID-19.